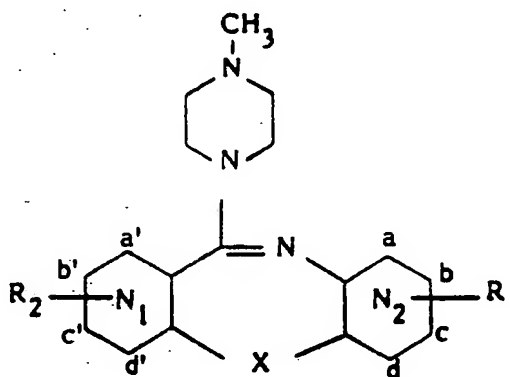




## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>C07D 471/04, 498/04, 513/04</b> <b>C07D 517/04, A61K 31/55</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/07143</b> <b>(43) Date de publication internationale: 15 avril 1993 (15.04.93)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/BE91/00073 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 10 octobre 1991 (10.10.91) <b>(71) Déposant:</b> THERABEL RESEARCH S.A./N.V. [BE/BE]; Chaussée d'Alsemberg 1001, B-1180 Bruxelles (BE). <b>(72) Inventeurs:</b> LIEGEOIS, Jean-François, Fernand ; En Hayeneux 32, B-4040 Herstal (BE). DELARGE, Jac- ques, Elie ; Haie des Chênes 7, B-4140 Dolembreux (BE). <b>(74) Mandataire:</b> VOSSWINKEL, P.; Bureau Gevers S.A., Rue de Livourne 7, Bte 1, B-1050 Bruxelles (BE).	<b>(81) Etats désignés:</b> CA, JP, SU, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

**(54) Title:** METHYLPIPERAZINOAZEPINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE**(54) Titre:** DERIVES DE METHYLPIPERAZINOAZEPINE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION

(I)

**(57) Abstract**

Methylpiperazinoazepine derivatives of general formula (I), wherein X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, N<sub>1</sub> and N<sub>2</sub> have various meanings, pharmaceutically acceptable salts thereof, and their preparation and use, are described.

**(57) Abrégé**

Dérivés de méthylpipérazinoazépine répondant à la formule générale (I) dans laquelle les symboles X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> ont différentes significations et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et leur utilisation.

# *UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION*

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

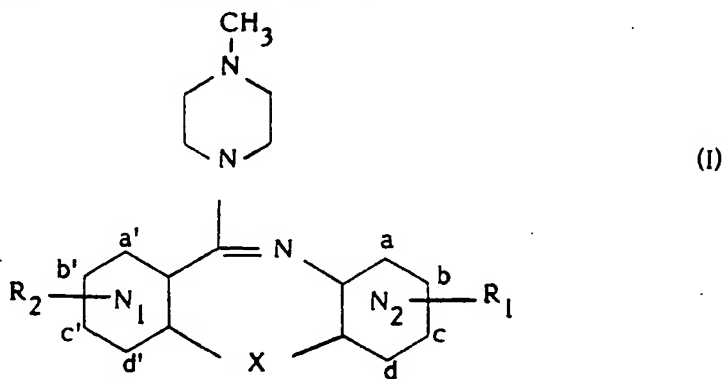
AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	TC	Togo
DE	Allemagne	ML	Mali	UA	Ukraine
DK	Danemark	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

- 1 -

**"Dérivés de méthylpipérazinoazépine,  
leur préparation et leur utilisation".**

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de méthylpipérazinoazépine et à leurs sels non toxiques, ainsi qu'à la préparation de ces nouveaux composés et à leur utilisation thérapeutique.

Les nouvelles méthylpipérazinoazépines de l'invention sont représentées par la formule générale (I) :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium ou un

groupe NH ou NR<sub>3</sub>, où R<sub>3</sub> représente un groupe  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \mid \\ \text{H} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \mid \\ \text{CF}_3 \end{array}$

ou alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ramifié ou non;

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ramifié ou non;

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ramifié ou non; et

N<sub>1</sub> représente un noyau benzénique et N<sub>2</sub> un noyau pyridinique ou inversement, à la condition que, lorsque R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent de l'hydrogène et X représente du soufre, de l'oxygène ou un groupe NH, N<sub>1</sub> soit pyridinique et N<sub>2</sub> benzénique, l'azote pyridini-

- 2 -

que ne pouvant pas être en position d', et  $N_1$  et  $N_2$  peuvent en outre être tous deux benzéniques lorsque X représente un atome de sélénium.

Un certain nombre de dérivés de méthylpipérazino-azépine de ce type ont déjà été rapportés dans la littérature. On se réfèrera, à cet égard, en particulier aux articles de Dupont et coll., Acta cryst., C43, 716-718, 1987 pour le dérivé oxygéné, Hoffmann et coll., brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.163.785, 1979 pour le composé soufré et Chakrabarti et coll., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 32, n° 10, 2375-2381, 1989 pour le dérivé azoté. Toutefois, contrairement aux dérivés de la présente invention, aucune méthylpipérazinoazépine de ce type décrite jusqu'à présent n'a présenté d'activité pharmacologique intéressante.

Ainsi qu'on l'a déjà précisé précédemment, les dérivés de méthylpipérazinoazépine de la présente invention sont représentés par la formule générale (I). On entend, dans la formule générale précitée, par groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ramifié ou non, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle et tert-butyle. Le terme halogène couvre, quant à lui, le chlore, le fluor, l'iode et le brome.

Des classes préférées de composés suivant la formule (I) sont, notamment, celle dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor ou un groupe méthyle et celle dans laquelle  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore. Une classe particulièrement préférée de ces composés est celle dans laquelle  $R_1$  représente de l'hydrogène, du chlore, du fluor ou du méthyle et, simultanément,  $R_2$  représente de l'hydrogène ou du chlore.

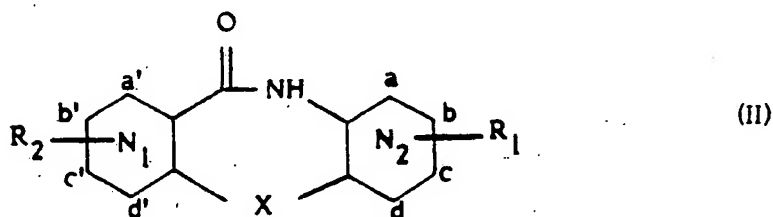
Les dérivés suivant la formule (I) qui peuvent se présenter sous la forme de sels non toxiques, sont en particulier des sels d'acides inorganiques, tels que chlorhydrates, bromhydrates, phosphates, sulfates, ou d'acides organiques, comme les acétates, les citrates, les maléates, les fumarates et les méthanesulfonates.

Des exemples de dérivés suivant l'invention sont :  
11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine;  
6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine;

- 3 -

- fumarate de 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-  
1,4-thiazépine;  
maléate de 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine;  
fumarate de 8-chloro-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-  
1,5-oxazépine;  
fumarate de 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-méthyl pyrido-(2,3-b)benzo-  
1,5-oxazépine;  
fumarate de 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine;  
fumarate de 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-  
1,4-oxazépine;  
6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;  
8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;  
6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-méthyl-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;  
9-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;  
8-fluoro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;  
5-formyl-11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine;  
11-formyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-  
diazépine;  
11-trifluorométhylcarbonyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)-  
benzo-1,5-diazépine;  
11-formyl-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-  
diazépine;  
10-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(4,3-b)benzo-1,4-thiazépine;  
5-(4-méthylpipérazin-1-yl)dibenzo(b,f)1,4-sélénazépine;  
6-(4-méthylpipérazin-1-yl)dipyrido(2,3-b:3',2'-f)1,4-thiazépine;  
6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11-méthyl-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-  
diazépine.

Les nouveaux composés suivant l'invention peuvent  
être préparés selon le procédé général faisant l'objet de la présente  
invention à partir d'azépinones connues ou aisément synthétisées  
répondant à la formule (II) :



- 4 -

dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus et N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> représentent chacun un noyau benzénique ou pyridinique.

A cet égard, on donne ci-après un certain nombre d'azépinones déjà décrites dans la littérature :

- 5 5,11-dihydro-6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine-6-one;  
6,11-dihydro-5H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-diazépine-5-one;  
5,10-dihydro-11H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine-11-one;  
5,11-dihydro-11-méthyl-6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine-6-one;  
5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine-5-one;  
10 5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine-6-one;  
5,11-dihydro-8-méthyl-6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine-6-one;  
9-chloro-5,11-dihydro-6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine-6-one;  
10H,11H-dibenzo(b,f)1,4-sélénazépine-11-one.

- 15 Cette dernière azépinone, à savoir la 10H,11H-dibenzo(b,f)1,4-sélénazépine-11-one pourrait également être préparée au départ de dibromo-2,2'-benzanilide. Pour ce faire, on introduit dans un ballon par exemple 150 ml de diméthylformamide sec, 0,015 mole de sélénium, 0,050 mole de sodium. On porte le mélange à 100°C, sous agitation pendant 4 heures. Lorsque le tout est dissous,  
20 on ajoute 0,025 mole de dibromo-2,2'-benzanilide et on laisse sous agitation pendant 20 heures à 100-110°C. La solution est versée sur un mélange d'acide chlorhydrique et de glace. Le précipité est filtré. Le produit obtenu est traité par de l'alcool bouillant et filtré. Le dérivé est recristallisé dans un mélange de diméthylformamide et d'eau. Point de fusion de 275°C.

25 On trouvera ci-après la synthèse d'un certain nombre d'azépinones originales non encore décrites dans la littérature.

#### Préparation 1

- 30 8-chloro-5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine-5-one (formule II :  
X = O, R<sub>1</sub> = Cl en position b, R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = pyridine avec N en position d', N<sub>2</sub> = benzène)

- 35 Une solution de chlorure de l'acide 2-chloro-pyridine-3-carboxylique (0,1 mole) est versée petit à petit sur une solution de 2-amino-4-chloro-phénol (0,2 mole) dans le tétrahydrofurane (150 ml). On laisse sous agitation à reflux pendant une heure. On

- 5 -

dilue par 1 litre d'eau. Le précipité formé est recueilli, lavé et séché. Le produit brut est utilisé tel quel pour la manipulation suivante. L'oxazépine est préparée en traitant l'amide par la quantité théorique d'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Par évaporation du solvant, le sel sodique est isolé. En chauffant ce dernier à reflux pendant 3 à 4 heures dans le diméthylformamide, on obtient la cyclisation souhaitée. On concentre le mélange par distillation sous vide du DMF et on laisse cristalliser à 0°C. Le produit isolé est lavé par du méthanol froid et recristallisé dans un mélange de DMF/méthanol. Point de fusion de 300°C.

#### Préparation 2

5H,6H-8-méthyl-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine-5-one (formule II : X = O, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> en position b, R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = pyridine avec N en d', N<sub>2</sub> = benzène)

Cette substance a été préparée suivant le procédé de la préparation 1, mais en utilisant l'acide 2-chloro-pyridine-3-carboxylique et le 2-amino-4-méthylphénol comme matières de départ. Point de fusion : 203°C.

#### Préparation 3

8-chloro-5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine-6-one (formule II : X = O, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl en position b', N<sub>1</sub> = benzène, N<sub>2</sub> = pyridine avec N en position d)

On prépare l'ester phénolique de l'acide 5-chloro-salicylique en chauffant à reflux 0,1 mole de phénol et 0,1 mole d'acide 5-chloro-salicylique en présence d'un excès de OPCl<sub>3</sub> pendant 2 heures. Le réactif est chassé sous vide. La masse pâteuse obtenue est reprise progressivement par de l'eau. Le précipité formé est filtré et lavé par de l'eau. Point de fusion de 89°C.

En chauffant à fusion jusqu'à cessation de réaction 0,05 mole de l'ester préparé ci-dessus avec 0,1 mole de 3-amino-2-chloropyridine, on obtient le composé voulu. La masse est reprise par 30 ml d'éthanol et triturée jusqu'à obtention d'un précipité filtrable. Après isolement, le produit est lavé par de l'éthanol et recristallisé dans du dioxanne ou dans un mélange de DMF/méthanol. Point de fusion de 280°C.

- 6 -

Préparation 4

5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine-6-one (formule II :  $X = S$ ,  
 $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d)}$

Procédé 1 :

- 5 a) Préparation de l'acide 2-(phénylthio)pyridine-3-carboxylique.

On disperse 0,2 mole de thiophénol et 0,2 mole de NaH à 50 % dans 50 cc de propylèneglycol. On ajoute à ce mélange 0,1 mole d'acide 2-chloropyridine-3-carboxylique et on porte à ébullition. Après réaction, on évapore le solvant. On reprend le résidu par de l'eau et on l'amène à pH 7. On extrait l'excès de thiophénol par du chloroforme. La phase aqueuse est purifiée au charbon actif et acidifiée. Le produit précipite sous forme d'une poudre blanche. Point de fusion de 164°C.

- 10 b) Le composé précédent est transformé en azide par réaction du chlorure de l'acide préparé ci-dessus. Le chlorure d'acide est versé dans une solution refroidie d'azide sodique en excès. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation pendant 1/4 d'heure et on dilue par de l'eau. Le produit est isolé et utilisé, après séchage, tel quel pour la réaction suivante. La cyclisation du composé est réalisée par la technique suivante. 1 g d'azide brut est additionné petit à petit à une solution de  $AlCl_3$  dans l'orthodichlorobenzène vers 120°C et sous agitation. La température est maintenue pendant 1/2 heure. Le mélange est ensuite repris par du chloroforme et extrait par de l'acide chlorhydrique N/10.
- 20 La phase acide est réextraite plusieurs fois au  $CHCl_3$ . Les phases chloroformiques sont réunies, séchées et concentrées sous vide. Le résidu est repris par de l'acétone et abandonné 2 heures au frigo. Le précipité est recueilli sur filtre. Point de fusion de 206-208°C.

- 25 Procédé 2 :

On chauffe à fusion 0,01 mole de 3-amino-2-chloropyridine jusqu'à cessation de réaction avec 0,01 mole d'acide 2-thiosalicylique. On reprend le résidu, après refroidissement, par 30 ml d'éthanol. On fait bouillir quelques minutes, puis on laisse refroidir.

30 Le précipité est recueilli sur filtre, lavé par de l'éthanol et séché. Point de fusion de 205-208°C.



- 7 -

#### Préparation 5

5H,6H-pyrido(4,3-b)benzo-1,4-thiazépine-6-one (formule II :  $X = S$ ,  
 $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position b)}$

On chauffe à reflux pendant quelques heures 0,01 mole d'acide thiosalicylique et 0,01 mole de 3-amino-4-chloropyridine en présence d'orthodichlorobenzène. La réaction terminée, on élimine le solvant. Le résidu est repris par un peu d'eau et amené à pH 5-6. On extrait le composé au chloroforme. Les extraits au  $\text{CHCl}_3$  sont évaporés. Le résidu est repris par de l'eau bicarbonatée et agité pendant 1/2 heure. Le composé en suspension est recueilli sur filtre et lavé à l'eau. Point de fusion de 244°C.

#### Préparation 6

8-chloro-5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine-6-one (formule II :  
 $X = S$ ,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = \text{Cl en position b'}$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d)}$

Le composé est obtenu suivant la méthode décrite dans la Préparation 4, Procédé 1. Point de fusion de 314°C.

#### Préparation 7

5H,6H-dipyrido(2,3-b:3',2'-f)1,4-thiazépine-5-one (formule II :  $X = S$ ,  
 $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = N_2 = \text{pyridine avec N en position d et d'}$ )

A partir de 1,575 g d'acide 2-chloropyridine-3-carboxylique, on prépare le chlorure d'acide par réaction avec le chlorure de thionyle. Après évaporation de l'excès de réactif, le résidu est repris par 20 ml de dioxanne et versé petit à petit sur une solution de 3,12 g de 3-amino-2-mercaptopyridine dans 50 ml de dioxanne sous bonne agitation. On laisse agiter pendant 1/4 d'heure puis on dilue par cinq fois son volume d'eau. Tout passe en solution et le milieu est légèrement acide, le précipité étant éventuellement éliminé. On ajuste le pH vers 7, avec du bicarbonate et on laisse cristalliser. Le produit obtenu est séché à l'étuve ventilée et est recristallisé dans du toluène si nécessaire. Point de fusion de 183°C.

On ajoute 0,01 mole du dérivé amide à une suspension de 0,012 mole de tert-butyrate de Na dans 50 ml de DMF. On chauffe à reflux pendant 10-20 heures, on évapore le DMF sous vide et on reprend le résidu par de l'eau (50 ml). Le précipité est filtré, lavé

- 8 -

avec de l'eau et séché. Une fois sec, il est repris par de l'éther et trituré. Après filtration et séchage, le produit peut, si nécessaire, être recristallisé dans le DMF. Point de fusion de 305°C.

#### Préparation 8

5 8-chloro-5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine-6-one (formule II :  
X = NH, R<sub>1</sub> = Cl en position b', R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = benzène, N<sub>2</sub> = pyridine  
avec N en position d)

1) On traite 0,01 mole d'acide 5-chloro-2-nitrobenzoïque par 20 ml  
de SOCl<sub>2</sub> et quelques gouttes de DMF à reflux pendant une heure.  
10 L'excès de SOCl<sub>2</sub> est éliminé, le résidu est repris par 20 ml  
de dioxanne. Cette solution est additionnée petit à petit à une  
solution de 0,015 mole de 3-amino-2-chloropyridine, dans 20 ml  
de dioxanne. Après une heure sous agitation, le mélange est dilué  
par cinq fois son volume d'eau. Le précipité est filtré, lavé à  
15 l'eau froide. Si nécessaire, le produit est recristallisé dans l'iso-  
propanol. Point de fusion de 190°C.

2) On dissout 0,01 mole de dérivé -NO<sub>2</sub> dans 25 ml de HCl concentré.  
A cette solution, on ajoute petit à petit 11 g de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O  
dissous dans 20 ml de HCl concentré. La solution est ensuite  
20 portée pendant une heure au bain-marie. Après refroidissement,  
le précipité est filtré, repris par du NaOH à 10 % et extrait  
au chloroforme. La phase chloroformique est séchée et concentrée  
à petit volume en présence de pétroléine 100-140. Le produit  
cristallisé est ensuite filtré et lavé par de la pétroléine 40-60.  
25 Point de fusion de 173°C.

3) On dissout 0,01 mole du dérivé amino préparé selon 2) dans 18 ml  
de diéthylèneglycolmonométhyléther. On ajoute 0,2 ml de HCl  
à 5 %. Le mélange est porté à 130°C sous agitation. Après 2-3  
heures de chauffage, on obtient une suspension. Dès que la réaction  
30 est terminée, on refroidit le mélange et on filtre. Le produit  
isolé est lavé par du méthanol froid et recristallisé dans du  
dioxanne si nécessaire. Point de fusion de 296°C.

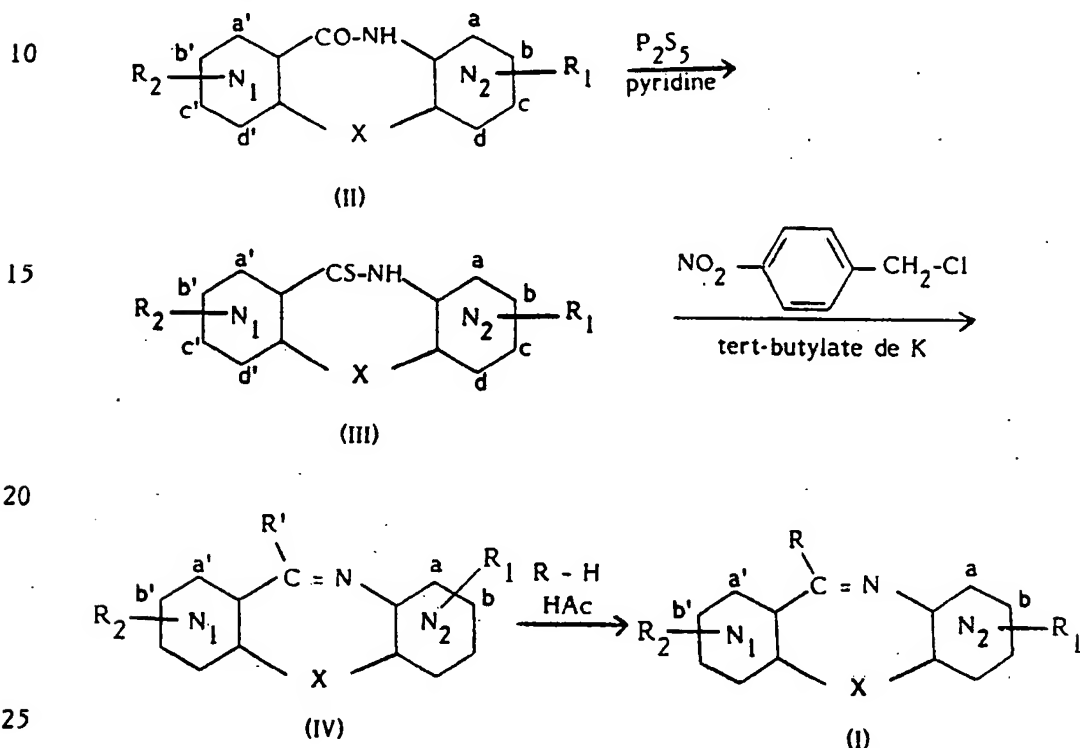
#### Préparation 9

35 5,11-dihydro-8-fluoro-6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine-6-one  
(formule II : X = NH, R<sub>1</sub> = F en position d', R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = benzène,  
N<sub>2</sub> = pyridine avec N en position d)

Ce composé est préparé suivant le procédé de la Préparation 8, mais à partir d'acide 5-fluoro-2-nitrobenzoïque et de 3-amino-2-chloropyridine. Point de fusion de 270°C.

Le procédé général d'obtention des méthylpépérazino-azépines de formule (I) de l'invention au départ des azépinones de formule (II) peut être exécuté suivant trois modes de réalisation, dont les schémas sont donnés et commentés ci-après.

**Schéma A :**

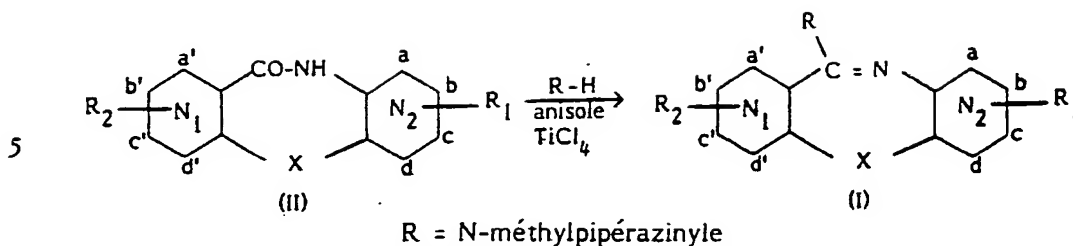


R' = paranitrobenzyle

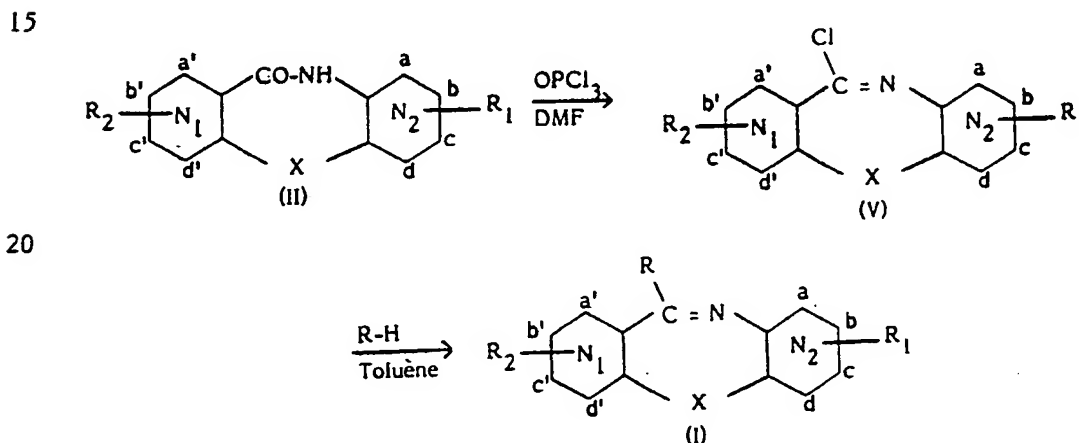
R = N-méthylpépérazinyle

A partir de l'azépinone (II), on synthétise la thione (III) correspondante par action de  $P_2S_5$  dans la pyridine. Le produit brut est isolé, utilisé tel quel et additionné de tert-butyrate de potassium et de chlorure de paranitrobenzyle pour la préparation de thioéther (IV). Le composé de formule (I) est obtenu après réaction du thioéther en présence de N-méthylpépérazine et d'acide acétique glacial. (Voir, à cet égard, Hunzicker et coll., Helv. Chim. Acta, 50, 1588, 1967).

- 10 -

Schéma B :

On mélange l'azépinone (II) à de la N-méthylpipérazine en présence d'une solution de  $\text{TiCl}_4$  dans l'anisole. Ce mélange permet d'obtenir, sous agitation et chauffage, le composé (I) de l'invention. (Voir, à cet égard, Chakrabarti J. K. et coll., J. Med. Chem. 23, 878, 1980 et Press J. et coll., J. Med. Chem. 22, 725, 1979).

Schéma C :

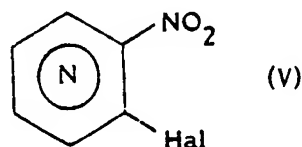
R = N-méthylpipérazinyle

On part de l'azépinone (II) que l'on traite par du  $\text{OPCl}_3$  et du DMF pour passer à l'iminochlorure (V) correspondant, que l'on fait réagir sans isolement et condensation subséquente avec la N-méthylpipérazine dans le toluène, pour obtenir le composé (I). (Voir, à cet égard, Hunzicker F. et coll., Helv. Chim. Acta 49 (5), 1933, 1966).

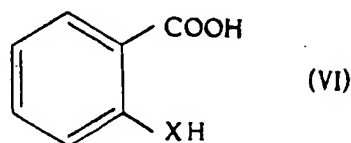
Il est bien entendu également possible de synthétiser les composés de l'invention sans l'utilisation d'azépinones (II) comme

- 11 -

matières de départ ou intermédiaires, comme on le verra ci-après dans le cadre de la synthèse de la méthylpipérazinoazépine de l'Exemple 21, au départ du produit de réaction d'une orthohalogéno nitro-pyridine de formule (V) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, tel que Cl, F, I ou Br, et d'un acide benzène carboxylique de formule (VI) :



dans laquelle X est tel que défini précédemment.

Les sels des méthylpipérazinoazépines de la formule (I) peuvent être formés par des méthodes bien connues en pratique. D'une façon générale, ces sels peuvent être formés par la réaction en quantité équimoléculaire de la méthylpipérazinoazépine avec un acide dans un solvant adéquat, comme par exemple un alcool, puis éventuellement par précipitation du sel par addition d'un autre solvant miscible au premier et dans lequel le sel est insoluble, par exemple l'éther, ou encore par neutralisation d'une solution étherée de l'acide ou de la base par la base ou l'acide. Les acides utilisés sont soit des acides organiques soit des acides inorganiques. Comme acide inorganique on utilise de préférence l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide perchlorique, etc. Les acides organiques sont soit des acides carboxyliques soit des acides sulfoniques, comme les acides acétique, citrique, maléique, fumarique, propionique, glycolique, lactique, ascorbique, pamoïque, succinique, tartrique, phénylacétique, benzoïque, p-amino-benzoïque, anthranilique, p-hydroxybenzoïque, salicylique, méthane-sulfonique, éthanedisulfonique, glucuronique, etc.

- 12 -

On donne ci-après des exemples détaillés de préparations de quelques dérivés de méthylpypérazinoazépine suivant l'invention.

### Exemple 1

- 5 11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine (formule I :  $X = \text{NH}$ ,  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $N_1 = \text{pyridine}$  avec N en position b',  $N_2 = \text{benzène}$ )

#### Procédé A :

- 10 1) On traite 0,01 mole de 5,10-dihydro-11H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine-11-one par un excès de  $\text{P}_2\text{S}_5$  dans de la pyridine chauffée à reflux. Après quelques heures de chauffage, l'excès de solvant et de réactif est éliminé. Le résidu est repris prudemment par de la glace. Le précipité formé est isolé et utilisé tel quel pour la manipulation suivante.
- 15 2) 5,2 g du thiolactame sont ajoutés à une suspension de tert-butylate de potassium dans 80 ml de dioxanne (préparé de la façon suivante : 1,64 g de potassium sont dissous dans 40 ml de tert-butanol; après cessation du dégagement gazeux, le solvant est éliminé et le résidu est repris par 80 ml de dioxanne). Le mélange est porté au reflux pendant une heure. On ajoute ensuite 4,1 g de chlorure de paranitrobenzyle. On porte à reflux pendant 4 heures. Le solvant est éliminé. Le résidu est repris par du chloroforme et lavé par une lessive alcaline. La phase chloroformique est séchée et évaporée à sec. Le résidu est recristallisé dans un
- 20 mélange de pétroléine/acétone. Point de fusion de 127°C.
- 25 3) 4,3 g du thioéther préparé en 2) sont chauffés à reflux pendant 24 heures en présence de N-méthylpipérazine (10 ml) et de 0,1 ml d'acide acétique glacial. Après évaporation à sec, on reprend le résidu par de l'acide acétique dilué. On filtre l'éventuel précipité. On décolore le filtrat par traitement au charbon actif. La base est précipitée par l'addition d'ammoniaque concentré, filtrée, lavée à l'eau et séchée. Le produit peut être recristallisé dans un mélange de dichlorométhane/hexane. Point de fusion de 216°C.
- 30

- 13 -

Procédé B :

On mélange 0,01 mole de 5,10-dihydro-11H-pyrido-(4,3-b)benzo-1,5-diazépine-11-one à 10 ml de N-méthylpipérazine. Sous agitation, on ajoute prudemment à la suspension de diazépnone  
5 une solution de 1,2 ml de  $TiCl_4$  dans 5 ml d'anizole. La réaction est maintenue sous agitation pendant 2-3 heures à 120°C. Le mélange est refroidi et repris par de l'eau glacée. Le pH de la solution doit être alcalin. Le produit est alors extrait par du dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu sur une colonne  
10 de kieselgel (phase éluante : acétone/pétroléine 40-60 : 9/1). Après élimination de l'éluant, on recristallise le produit dans l'hexane. Point de fusion de 216°C.

Exemple 2

6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine (formule  
15 I :  $X = S$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d)}$

3 g de 5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine-6-one sont traités par un excès d'oxychlorure de phosphore et 5 gouttes de N,N-diméthylaniline, à reflux pendant 20 heures. La solution est  
20 reprise par du toluène anhydre et évaporée à sec. On reprend le résidu par 50 ml de toluène anhydre et on additionne un excès de N-méthylpipérazine. Ce mélange est alors porté à reflux pendant 2-4 heures. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant. La masse colorée est reprise par du chloroforme et lavée deux fois  
25 par de l'eau. La phase chloroformique est décolorée par du charbon et séchée. Après concentration en un petit volume, le mélange est passé sur colonne de silice (Woelm act III). La phase éluante est l'acétone. Une fois séparées, les différentes phases contenant le produit cité en rubrique sont évaporées à sec. Le résidu est recristal-  
30 lisé dans la pétroléine 100-140. Point de fusion de 134°C.

Exemple 3

Fumarate de 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine (formule I :  $X = S$ ,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = Cl$  en b',  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d'}$ )

35

- 14 -

En partant de la 5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine-6-one, on prépare la méthylpipérazinoazépine base citée en rubrique suivant le procédé de l'Exemple 2. Après évaporation des fractions chloroformiques, on dissout le résidu dans un minimum d'alcool bouillant. On ajoute la quantité équimoléculaire d'acide fumarique préalablement dissous dans de l'alcool chaud. La solution est refroidie. Si le produit ne cristallise pas par abandon, on additionne de l'éther jusqu'à cristallisation. Après repos, le précipité blanc obtenu est isolé et lavé à l'éther. Point de fusion de 198°C.

10

#### Exemple 4

Maléate de 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine (formule I : X = O, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = pyridine avec N en position d', N<sub>2</sub> = benzène)

Produit préparé à partir de la 5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine-5-one et en utilisant le procédé de l'Exemple 2. Les fractions chloroformiques sont ensuite évaporées à sec. Le résidu est repris par de la méthyléthylcétone. On ajoute une quantité équimoléculaire d'acide maléique dissous dans la méthyléthylcétone puis de l'éther anhydre. Le produit cristallise. Il est isolé et lavé à l'éther. Point de fusion de 206°C.

20

#### Exemple 5

Fumarate de 8-chloro-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine (formule I : X = O, R<sub>1</sub> = Cl en position b, R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = pyridine avec N en position d', N<sub>2</sub> = benzène)

25

A partir de l'oxazépine décrite à la Préparation 1 et en utilisant le procédé de l'Exemple 2, on isole le composé sous forme de fumarate de la même manière que dans l'Exemple 3. Point de fusion de 260°C.

#### Exemple 6

Fumarate de 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-méthylpyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine (formule I : X = O, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> en b, R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = pyridine avec N en position d', N<sub>2</sub> = benzène)

30

A partir de l'oxazépine décrite à la Préparation 2 et en utilisant le procédé de l'Exemple 2, on isole le composé sous forme de fumarate de la même manière que dans l'Exemple 3. Point de fusion de 235°C.

35



- 15 -

Exemple 7

Fumarate de 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine (formule I :  $X = O$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d)}$

5 A partir de 5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine-6-one et en utilisant le procédé de l'Exemple 2, on isole le composé sous forme de fumarate. Point de fusion de 183°C.

Exemple 8

10 Fumarate de 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine (formule I :  $X = O$ ,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = Cl$  en position b',  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d)}$

15 A partir de la 8-chloro-5H,6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine-6-one de la Préparation 3, on prépare le composé suivant le procédé décrit dans l'Exemple 2. Le composé est isolé sous la forme de fumarate de la même manière que dans l'Exemple 3. Point de fusion de 250°C.

Exemple 9

20 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine (formule I :  $X = NH$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d)}$

A partir de la 5,11-dihydro-6H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine-6-one, on réalise la condensation suivant le procédé B de l'Exemple 1. Point de fusion de 141°C.

Exemple 10

25 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine (formule I :  $X = NH$ ,  $R_1 = Cl$  en b',  $R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en d)}$

30 A partir de la thiazépinone de la Préparation 8, on obtient le produit cité en rubrique suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple 1, Procédé B. Point de fusion de 180°C.

Exemple 11

35 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-méthyl-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine (formule I :  $X = NH$ ,  $R_1 = CH_3$  en b',  $R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en d)}$

- 16 -

A partir de la 5,11-dihydro-8-méthyl-6H-pyrido(2,3-b)-benzo-1,4-thiazépine-6-one, on prépare le composé cité en rubrique suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, procédé B. Point de fusion de 157°C.

5

Exemple 12

9-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine  
(formule I : X = NH, R<sub>1</sub> = Cl en c', R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = benzène, N<sub>2</sub> = pyridine avec N en d)

10 A partir de la 9-chloro-5,11-dihydro-6H-pyrido(2,3-b)-benzo-1,4-diazépine-6-one, on prépare le produit cité en rubrique suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, Procédé B. Point de fusion de 186°C.

Exemple 13

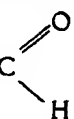
15 8-fluoro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine  
(formule I : X = NH, R<sub>1</sub> = F en b', R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = benzène, N<sub>2</sub> = pyridine avec N en d)

A partir de la diazépnone de la Préparation 9, on prépare le composé cité en rubrique suivant le mode opératoire de l'Exemple 1, Procédé B. Point de fusion de 188°C.

20

Exemple 14

5-formyl-11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine

(formule I : X = , R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, N<sub>1</sub> = pyridine avec N en

25

b', N<sub>2</sub> = benzène)

On part du composé de l'Exemple 1. On refroidit 15 cc d'anhydride acétique et on y ajoute petit à petit sous agitation 7 cc d'acide formique à 99 %. On porte le mélange pendant 15 minutes à 50°C puis on le refroidit dans un bain de glace. On ajoute 0,02 mole du composé de l'Exemple 1 et on laisse sous agitation pendant une nuit. On reprend le mélange par de la glace, on alcalinise et on extrait par du dichlorométhane. On sèche et on concentre sous vide. on recristallise dans l'hexane. Point de fusion de 196°C.

30

Exemple 15

35 11-formyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-diazépine

- 17 -

(formule I :  $X = N-C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 =$  pyridine avec N en d',  $N_2 =$  benzène)

5 On part du composé décrit dans l'article de Chakrabarti et coll., J. Med. Chem., Vol. 32, n° 10, 2375-2381, 1989 et on réalise la formylation suivant le procédé de l'Exemple 14. Point de fusion de 194°C.

#### Exemple 16

10 11-trifluorométhylcarbonyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-diazépine (formule I :  $X = N - CO - CF_3$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 =$  pyridine avec N en d',  $N_2 =$  benzène)

On part du composé décrit dans l'article précité de l'Exemple 15. On mélange 0,02 mole de ce composé avec 15 ml d'anhydride trifluoroacétique et quelques gouttes de N,N-diméthylaniline sous bon refroidissement, puis on porte à reflux pendant 5 minutes et on laisse sous agitation pendant une nuit. On verse sur de la glace, on alcalinise, on extrait au chloroforme. On purifie sur colonne de silice et on concentre. On recristallise dans l'hexane.

15

20 Point de fusion de 183°C.

#### Exemple 17

11-formyl-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-

diazépine (formule I :  $X = N-C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 =$  benzène,

25  $N_2 =$  pyridine avec N en d)

On part du composé de l'Exemple 9 et on réalise la formylation selon le mode opératoire de l'Exemple 14. Point de fusion de 202°C.

#### Exemple 18

30 10-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(4,3-b)benzo-1,4-thiazépine (formule I :  $X = S$ ,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 =$  benzène,  $N_2 =$  pyridine avec N en b)

A partir de la thiazépinone de la Préparation 5, on obtient le composé cité en rubrique en utilisant le procédé de l'Exemple 2. Point de fusion de 143-144°C.

35

Exemple 19

5-(4-méthylpipérazin-1-yl)dibenzo(b,f)1,4-sélénazépine (formule I :  
X = Se,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = N_2 = \text{benzène}$ )

5 A partir de la 10H,11H-dibenzo(b,f)1,4-sélénazépine-11-one, on obtient le composé cité en rubrique en utilisant le procédé de l'Exemple 2. Point de fusion de 107°C.

Exemple 20

6-(4-méthylpipérazin-1-yl)dipyrido(2,3-b:3',2'-f)1,4-thiazépine  
(formule I : X = S,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = N_2 = \text{pyridine avec N en d}$   
10 et d')

Produit préparé à partir du composé de la Préparation 7, en utilisant le procédé de l'Exemple 2. Point de fusion de 170°C.

Exemple 21

6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11-méthyl-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine (formule I : X = N-CH<sub>3</sub>,  $R_1 = R_2 = H$ ,  $N_1 = \text{benzène}$ ,  $N_2 = \text{pyridine avec N en position d}$ )  
15

0,02 mole de 2-chloro-3-nitropyridine, 0,01 mole d'acide N-méthyl anthranilique, 5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydre et 50 ml d'isopropanol sec, sont chauffés à reflux pendant 24 heures. Après  
20 évaporation du solvant, on reprend le résidu par de l'eau et on le porte à ébullition en présence de charbon actif. La solution, après refroidissement, est acidifiée aux environs de pH 3. Le produit précipite sous forme de poudre jaune, et il est filtré, lavé à l'eau et séché. Point de fusion de 174°C.

25 On met en suspension dans l'éther anhydre 0,005 mole de l'acide obtenu. Le composé est estérifié par le diazométhane, que l'on prépare à partir de 4 g de nitrosométhylurée par décomposition de celle-ci dans la soude en présence d'éther. La solution étherée de diazométhane est versée petit à petit sur la solution étherée de l'acide nitré. Une fois la réaction terminée, on évapore le solvant.  
30 On reprend le résidu par une solution de NaHCO<sub>3</sub> et on extrait deux fois par du CHCl<sub>3</sub>. La solution chloroformique est séchée et concentrée en présence de pétroléine 100-140. Le produit cristallisé est ensuite filtré et lavé par de la pétroléine 40-60. Point de fusion  
35 de 71°C.

- 19 -

0,01 mole de dérivé nitroester (solubilisé dans 150 ml d'éthanol) est réduite catalytiquement par du charbon palladié (Pd/C 10 %; 1 g) dans un hydrogénateur basse pression. Après 2 heures, la réaction est terminée et le solvant est évaporé. Le résidu (amino-  
5 ester) est repris par 50 ml d'anisole et transvasé dans un ballon. On ajoute 20 ml de N-méthylpipérazine. On porte le mélange à 120°C sous agitation. Une solution de 5 ml de  $\text{TiCl}_4$  dans 10 ml d'anisole est versée prudemment sur le mélange. Le milieu réactionnel est maintenu pendant 12 heures à reflux. Le mélange est ensuite refroidi  
10 et repris par 10 ml d'isopropanol, 10 ml d'ammoniaque concentrée et 2 g de silice. Le mélange est filtré et le précipité recueilli est lavé soigneusement par du chloroforme. Le filtrat est lavé une fois par de l'eau, puis est extrait par du HCl 2N. Cette solution est décolorée par du charbon actif et alcalinisée par de l'ammoniaque. On  
15 extrait le précipité formé par du chloroforme. Les fractions chloroformiques sont rassemblées et concentrées en un petit volume. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de Kieselgel avec un mélange 9/1 d'acétone et de pétroléine 40-60 comme phase éluante. Une fois isolé, on recristallise le produit dans un mélange de dichloro-  
20 méthane et d'hexane. Point de fusion de 146°C.

Les composés de l'invention ont été étudiés dans des tests pharmacologiques susceptibles de révéler une activité au niveau du système nerveux central ou périphérique. Les résultats  
25 suivants obtenus sur les substances des Exemples 1, 10, 11, 17, 18 et 19, confirment ces hypothèses et, par conséquent, l'activité anti-dépressive, antipsychotique, anxiolytique, neuroleptique ou sédatrice des composés de l'invention.

30

35

- 20 -

In vitro : Tests d'affinité sur récepteurs dopaminergiques D2 et muscarinergiques

5	Code	Inhibition, % (binding de $^3\text{H}$ -spipérone)	Inhibition, % (binding de $^3\text{H}$ QNB)
	Clozapine	57,3	80,35
	Clothiapine	94,6	38,05
10	Halopéridol	100	0
	Exemple 1	56,2	4,48
	Exemple 10	31,5	62,08
	Exemple 11	24,8	67,3
	Exemple 17	22,8	43,38
15	Exemple 18	50,2	57,61
	Exemple 19	26,7	78,31

Récepteurs dopaminergiques D2 :

20 Caractérisation par essai de déplacement de la ( $^3\text{H}$ ) spipérone.

Préparation des membranes :

25 Le cerveau de rats mâles Wistar (200-250 g) est prélevé. Le striatum est disséqué rapidement et homogénéisé dans 20 ml de tampon glacé (50nM Tris/HCl, pH = 7,4, 25°C) en utilisant un homogénéiseur Teflon. L'homogénat est centrifugé à 4°C à 10000 g pendant 10 minutes, le culot est lavé deux fois par du tampon glacé et recentrifugé. Le culot final est mis en suspension dans du tampon glacé (50 nM/HCl, ph = 7,4) contenant 5 nM  $\text{MgSO}_4$ , 0,5 nM EDTA. Après réhomogénéisation, la suspension est étalonnée à 1 mg de protéine par ml. La quantité de protéine est déterminée par la méthode de Lowry et coll. [J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)] en utilisant la sérumalbumine bovine comme standard.

Essai de binding :

35 Une méthode inspirée de Tecott et coll. [Biol. Psychiatry 21, 1114-1122 (1986)] est utilisée. Le binding de la ( $^3\text{H}$ )-

- 21 -

5        spipérone est évalué sur le mélange suivant : 200 µl de préparation  
membranaire (0,1-0,2 mg de protéine), 100 µl ( $10^{-6}$  M) de substance  
test et 600 µl de tampon pour un volume final de 1 ml. Des tubes  
contrôles, pris comme témoin du binding non spécifique, contiennent  
10        aussi 1 µM de (+) butaclamol. Les essais (en trois exemplaires) sont  
ensuite incubés avec 0,5 nM de ( $^3$ H)spipérone à 25°C pendant 60  
minutes. La manipulation est arrêtée en filtrant rapidement sous  
vide la suspension au travers d'un filtre en fibres de verre GF/C.  
Le filtre est rincé trois fois avec 5 ml de tampon glacé. La radio-  
activité est mesurée avec un spectromètre à scintillation liquide  
(LKB Rack Beta 1219). Les résultats sont donnés par la différence  
de pourcentage entre le contrôle (1 µM (+)butaclamol) et la substance  
testée.

#### Caractérisation des récepteurs muscariniques

##### 15        Liaisons aux récepteurs :

La méthode est inspirée de la technique décrite  
par Yamamura et Snyder [Proc. Natl. Sci. USA 71, 1725 (1974)].  
Après un prélèvement rapide, le cerveau de rat CFY (130-180 g)  
est disséqué pour éliminer le cervelet. Les autres tissus sont homogé-  
nisés avec un "Potter" dans une solution de saccharose 0,32 M,  
20        le tampon Tris/HCl 50 mM pH 7,5. La concentration en protéine  
est déterminée selon la méthode de Peterson [Anal. Biochem. 83,  
346 (1977)].

L'essai de binding est réalisé en trois exemplaires  
25        à 25°C. Le milieu d'incubation (1 ml) est constitué de NaCl 60 mM,  
de tampon Tris/HCl pH 7,5 et de 1,5 nM de ( $^3$ H) QNB (New England  
Nuclear, act. spécifique : 1,18 TBq/mole). La réaction est maintenue  
pendant 60 minutes avec un homogénat contenant 250-400 µg de  
protéine. Le binding non spécifique est réalisé par de l'atropine  $10^{-5}$  M.  
30        L'arrêt de la manipulation est réalisé par filtration rapide sur filtre  
de verre Whatman GF/C. Le ligand libre est ainsi éliminé. Chaque  
échantillon est lavé par 2 x 10 ml de tampon froid. Les filtres sont  
séchés, mis dans une solution toluénique pour scintillation et placés  
dans un compteur à scintillation (Packard Tricarb liquid scintillation  
35        counter) pendant un jour. La liaison au récepteur est directement

- 22 -

proportionnelle à la concentration en protéine jusqu'à 700 µg de protéine par ml.

In vivo : Test d'antagonisme à l'apomorphine

5 A 20 mg/kg, la plupart des composés diminuent la locomotion chez les animaux et possèdent un effet sédatif. Dans la majorité des cas, les composés présentent une activité dont l'intensité est comprise entre celle de la clozapine (20 mg/g) (+) et celle de l'halopéridol (0,63 mg/kg (++++)). Les résultats suivants sont fournis à titre d'exemple.

10

15

20

Exemple 1	++
Exemple 5	+
Exemple 7	+
Exemple 8	+++
Exemple 10	+++
Exemple 11	+++
Exemple 12	+
Exemple 13	+
Exemple 19	++

Test de catalepsie

Voir notamment GRAY W.D., OSTERBERG A.C., RAUH C.E., Arch. Int. Pharmacodyn. 134, 198, 1961 et COSTALL B., OLLEY J.E., Neuropharmacology 10, 297, 1971.

25 Ce test est représentatif des effets extrapyramidaux présents dans de nombreux neuroleptiques (effet secondaire non souhaitable). Les composés de l'invention provoquent très peu de catalepsie et paraissent donc dénués de cet effet secondaire non souhaitable. Quelques produits ont toutefois présenté une légère catalepsie :

30 - Exemples 1 et 3 : catalepsie pour des doses supérieures à 40 mg/kg  
- Exemple 4 : léger effet cataleptique à partir de 20 mg/kg  
- Clozapine : faible effet cataleptique à partir de 20 mg/kg.

35 La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques qui contiennent comme constituants actifs un ou plusieurs composés de formule (I), seuls ou avec d'autres



substances actives d'effets similaires ou différents, en mélange avec un excipient pharmaceutique appropriés.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être solides comme des comprimés nus ou enrobés, à une ou plusieurs couches, des cachets, des gélules, des poudres dispersables ou solubles, des suppositoires, ou liquides, comme des solutions, des colyres, des suspensions, des émulsions, des sirops, des préparations destinées à l'administration parentérale, par exemple sous forme d'aérosol.

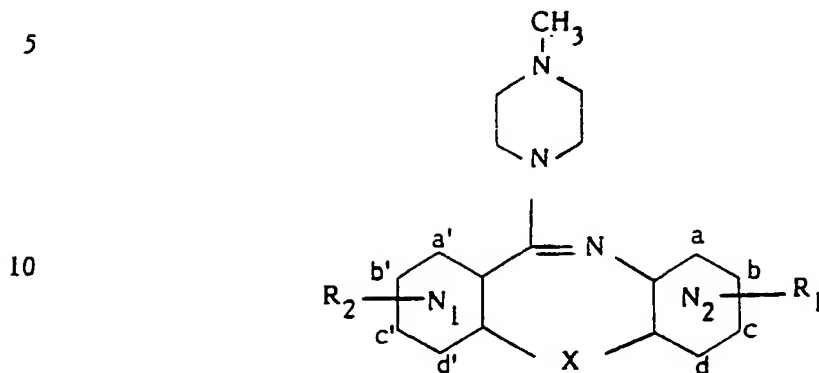
Les compositions solides pour l'usage oral peuvent être préparées en mélangeant une ou plusieurs substances conformes à l'invention par exemple à du sucre de lait, du sucre en poudre, de l'amidon, du talc, à des produits destinés à retarder ou à en prolonger les effets, par exemple l'acétophtalate de cellulose, les stéarates de glycéryle, les résines échangeuses d'ions.

Les suppositoires peuvent être préparés en incorporant une ou plusieurs substances conformes à l'invention à du beurre de cacao par exemple, ou à toute autre substance appropriée, comme les mono-, di- et triglycérides d'acide gras saturés.

Les compositions liquides peuvent être préparées par exemple par dissolution, mise en suspension ou émulsion, au moment de la préparation ou directement avant l'administration, d'une ou plusieurs substances conformes à l'invention et en outre de tout autre produit dont la présence est jugée souhaitable ou nécessaire, comme par exemple des agents conservateurs, tels que les p-hydroxybenzoates de méthyle et de propyle, des épaississants et des émulsionnants comme les dérivés de cellulose et les esters de polyoxyéthylène sorbitane, des édulcorants et aromatisants comme le sucre, la saccharine, le sorbitol, les essences naturelles ou synthétiques, des isotonisants comme le chlorure sodique, ou des tampons comme les phosphates sodiques, dans de l'eau distillée, dans d'autres liquides hydroxylés acceptables, tels qu'éthanol, glycérine, certains glycols, dans des mélanges de ces solvants ou dans des huiles pharmaceutiquement acceptables.

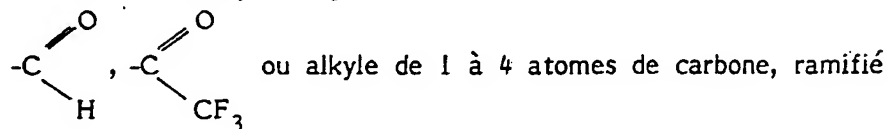
REVENDICATIONS

1. Dérivé de méthylpipérazinoazépine répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

15 X représente un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium ou un groupe NH ou NR<sub>3</sub>, où R<sub>3</sub> représente un groupe



ou non;

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ramifié ou non;

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ramifié ou non; et

25 N<sub>1</sub> représente un noyau benzénique et N<sub>2</sub> un noyau pyridinique ou inversement, à la condition que, lorsque R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent de l'hydrogène et X représente du soufre, de l'oxygène ou un groupe NH, N<sub>1</sub> soit pyridinique et N<sub>2</sub> benzénique, l'azote pyridinique ne pouvant pas être en position d', et N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> peuvent en outre être tous deux benzéniques lorsque X représente un

30 atome de sélénium;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

35 2. Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un atome de fluor ou un groupe méthyle.

- 25 -

3. Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore.

5 4. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est constitué par un sel choisi dans le groupe formé par les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les phosphates, les acétates, les citrates, les maléates, les fumarates et les méthanesulfonates.

10 5. Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :

la 11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine;

la 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine;

15 le fumarate de 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-thiazépine;

le maléate de 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine;

le fumarate de 8-chloro-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine;

20 le fumarate de 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-méthylpyrido(2,3-b)benzo-1,5-oxazépine;

le fumarate de 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine;

le fumarate de 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(2,3-b)benzo-1,4-oxazépine;

25 la 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;

la 8-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;

la 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-méthyl-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;

30 la 9-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;

la 8-fluoro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;

35 la 5-formyl-11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5H-pyrido(4,3-b)benzo-1,5-diazépine;

la 11-formyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-diazépine;

la 11-trifluorométhylcarbonyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,5-diazépine;

5 la 11-formyl-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine;

la 10-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyrido(4,3-b)benzo-1,4-thiazépine;

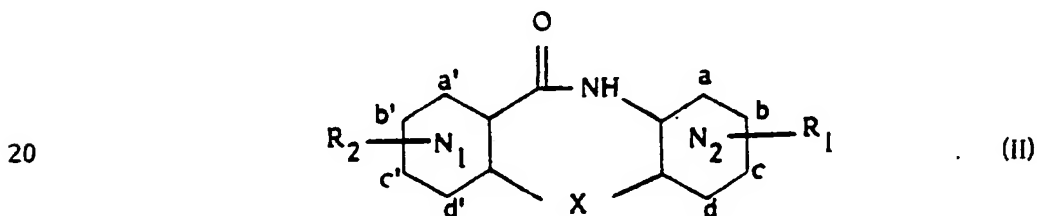
la 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)dibenzo(b,f)1,4-sélénazépine;

la 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)dipyrido(2,3-b:3',2'-f)1,4-thiazépine;

10 la 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-11-méthyl-11H-pyrido(2,3-b)benzo-1,4-diazépine.

6. Procédé de préparation d'un dérivé de méthyl-pipérazinoazépine répondant à la formule générale (I), dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> ont la signification donnée précédemment, caractérisé en ce qu'on prépare ce dérivé à partir d'un composé

15 répondant à la formule (II) :



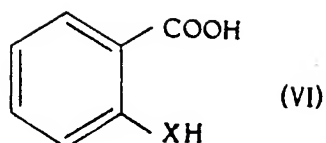
dans laquelle X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus et N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> représentent chacun un noyau benzénique ou pyridinique.

25 7. Procédé de préparation d'un dérivé de méthyl-pipérazinoazépine répondant à la formule générale (I), dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> ont la signification donnée précédemment, caractérisé en ce qu'on prépare ce dérivé à partir du produit de réaction d'une orthohalogéno nitropyridine de formule (V) :



35 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, tel que Cl, F, I ou Br, et d'un acide benzène carboxylique de formule (VI) :

- 27 -



5

dans laquelle X est tel que défini précédemment.

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

9. Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la production de préparations ayant une activité au niveau du système nerveux central ou périphérique, telle qu'antidépresseive, antipsychotique, anxiolytique, neuroleptique ou sédatrice.

20

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BE91/00073

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.: <sup>5</sup> C07D471/04, 498/04, 513/04, 517/04, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.: <sup>5</sup> C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A1,0413300 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 20 February 1991, see the whole document -----	1-9
X	Acta Cryst., Vol. C47, 15 August 1991, L. Dupont et al: "Structure du (Méthyl-4 pipérazinyl-1) -10 Pyrido/4,3-b//1,4/ benzothiazépine", pages 1740 - 1742, see the whole document -----	1-6
A	US,A,4163785 (CHARLES HOFFMANN ET AL) 7 August 1979 see the whole document -----	1-8
A	EP,A1,0003016 (SANDOZ LTD.) 25 July 1979 see page 14 ----- .../...	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 1992 (27.05.92)

Date of mailing of the international search report

22 June 1992 (22.06.92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BE91/00073

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4337198 (DIETER SORG ET AL) 29 June 1982 see pages 6-7 -----	1-9
A	US,A,3872122 (PETER FREDERICK JUBY ET AL) 18 March 1975 see pages 10-11 -----	1-9
A	EP,A2,0354781 (LILLY INDUSTRIES LIMITED) 14 February 1990 see page 8 -----	1-9

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/BE 91/00073**

SA 52003

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/04/92  
The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A1- 0413300	20/02/91	AU-D- 6101990	21/02/91
		JP-A- 3086886	11/04/91
		US-A- 4940704	10/07/90
US-A- 4163785	07/08/79	AT-B- 360028	10/12/80
		AU-B- 514413	05/02/81
		AU-D- 3485078	11/10/79
		BE-A- 865735	06/10/78
		CA-A- 1072550	26/02/80
		CH-A- 630638	30/06/82
		DE-A-C- 2815088	19/10/78
		FR-A-B- 2386547	03/11/78
		GB-A- 1587128	01/04/81
		JP-C- 1077632	25/12/81
		JP-A- 54016498	07/02/79
		NL-A- 7803720	10/10/78
		SE-C- 427355	07/07/83
		SE-A- 7803891	08/10/78
EP-A1- 0003016	25/07/79	AT-B- 372964	12/12/83
		AU-B- 525262	28/10/82
		AU-D- 4118678	08/05/80
		CA-A- 1100131	28/04/81
		JP-A- 54081300	28/06/79
US-A- 4337198	29/06/82	AU-B- 539187	13/09/84
		AU-D- 5828880	13/11/80
		BE-A- 883080	03/11/80
		CA-A- 1140546	01/02/83
		CH-A- 643263	30/05/84
		DE-A- 3016647	20/11/80
		FR-A-B- 2456104	05/12/80
		GB-A-B- 2053197	04/02/81
		JP-A- 55151585	26/11/80
		NL-A- 8002610	13/11/80
		SE-B- 433746	12/06/84
		SE-A- 8003485	12/11/80
US-A- 3872122	18/03/75	AU-D- 6731274	02/10/75
		BE-A- 813563	10/10/74
		CA-A- 1034125	04/07/78
		DE-A- 2418285	07/11/74
		FR-A-B- 2225158	08/11/74
		GB-A- 1466932	09/03/77

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.PCT/BE 91/00073**

SA 52003

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/04/92  
The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3872122	18/03/75	JP-C- 1435234	07/04/88
		JP-A- 50035192	03/04/75
		JP-A- 58074685	06/05/83
		JP-B- 62042909	10/09/87
		NL-A- 7405012	18/10/74
		US-A- 3880855	29/04/75
EP-A2- 0354781	14/02/90	AU-D- 3939989	15/02/90
		JP-A- 2104591	17/04/90
		US-A- 4977150	11/12/90
		US-A- 5051516	24/09/91

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/BE 91/00073

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB <sup>5</sup> : C 07 D 471/04, 498/04, 513/04, 517/04, A 61 K 31/55		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>5</sup>	C 07 D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
X	EP, A1, 0413300 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 20 février 1991, voir le document en entier --	1-9
X	Acta Cryst., Vol. C47, 15 août 1991, L. Dupont et al: "Structure du (Méthyl-4 pipérazinyl-1)-10 Pyrido/4,3-b//1,4/benzothiazépine", p. 1740-1742, voir le document en entier --	1-6
A	US, A, 4163785 (CHARLES HOFFMANN ET AL) 7 août 1979 voir le document en entier --	1-8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« A » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27 mai 1992</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">22 JUN 1992</div>	
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px; font-weight: bold;">Mme N. KUIPER</div> </div>	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
A	EP, A1, 0003016 (SANDOZ LTD.) 25 juillet 1979 voir page 14 --	1-9
A	US, A, 4337198 (DIETER SORG ET AL) 29 juin 1982 voir pages 6-7 --	1-9
A	US, A, 3872122 (PETER FREDERICK JUBY ET AL) 18 mars 1975 voir pages 10-11 --	1-9
A	EP, A2, 0354781 (LILLY INDUSTRIES LIMITED) 14 février 1990 voir page 8 -- -----	1-9

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/BE 91/00073**

SA 52003

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/03/92  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A1- 0413300	20/02/91	AU-D-	6101990	21/02/91
		JP-A-	3086886	11/04/91
		US-A-	4940704	10/07/90
US-A- 4163785	07/08/79	AT-B-	360028	10/12/80
		AU-B-	514413	05/02/81
		AU-D-	3485078	11/10/79
		BE-A-	865735	06/10/78
		CA-A-	1072550	26/02/80
		CH-A-	630638	30/06/82
		DE-A-C-	2815088	19/10/78
		FR-A-B-	2386547	03/11/78
		GB-A-	1587128	01/04/81
		JP-C-	1077632	25/12/81
		JP-A-	54016498	07/02/79
		NL-A-	7803720	10/10/78
		SE-C-	427355	07/07/83
		SE-A-	7803891	08/10/78
EP-A1- 0003016	25/07/79	AT-B-	372964	12/12/83
		AU-B-	525262	28/10/82
		AU-D-	4118678	08/05/80
		CA-A-	1100131	28/04/81
		JP-A-	54081300	28/06/79
US-A- 4337198	29/06/82	AU-B-	539187	13/09/84
		AU-D-	5828880	13/11/80
		BE-A-	883080	03/11/80
		CA-A-	1140546	01/02/83
		CH-A-	643263	30/05/84
		DE-A-	3016647	20/11/80
		FR-A-B-	2456104	05/12/80
		GB-A-B-	2053197	04/02/81
		JP-A-	55151585	26/11/80
		NL-A-	8002610	13/11/80
		SE-B-	433746	12/06/84
		SE-A-	8003485	12/11/80
US-A- 3872122	18/03/75	AU-D-	6731274	02/10/75
		BE-A-	813563	10/10/74
		CA-A-	1034125	04/07/78
		DE-A-	2418285	07/11/74
		FR-A-B-	2225158	08/11/74
		GB-A-	1466932	09/03/77

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/BE 91/00073**

SA 52003

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/03/92.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 3872122	18/03/75	JP-C- 1435234	07/04/88
		JP-A- 50035192	03/04/75
		JP-A- 58074685	06/05/83
		JP-B- 62042909	10/09/87
		NL-A- 7405012	18/10/74
		US-A- 3880855	29/04/75
EP-A2- 0354781	14/02/90	AU-D- 3939989	15/02/90
		JP-A- 2104591	17/04/90
		US-A- 4977150	11/12/90
		US-A- 5051516	24/09/91

EPO FORM 1047

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82